

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE
RENALE AUSSCHIEDUNG
VON PINDOLOL

Luise Hahn

1975

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. N. Zöllner

U N T E R S U C H U N G E N
Ü B E R D I E
R E N A L E A U S S C H E I D U N G
V O N
P I N D O L O L



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Luise H a h n
aus Simmern

München 1975



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Lydtin
	Prof. Dr. N. Zöllner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. K. Thureau
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29. April 1975

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG	7
1. Beta-Rezeptorenblocker	7
2. Pharmakologische Wirkungen einer Blockade der adrenergen Beta-Rezeptoren:	12
2.1. Herz	12
2.2. Gefäße	13
2.3. Bronchien	14
3. Therapeutischer Einsatz der Beta-Rezeptorenblocker:	15
3.1. hyperkinetisches Herzsyndrom	15
3.2. Hochdruck	16
3.3. Angina pectoris	17
3.4. weitere Indikationen für Beta-Rezeptorenblocker	19
3.5. Kontraindikationen	19
4. Problemstellung	21
4.1. Resorption von Pindolol	23
4.2. Abbau und Metabolismus von Pindolol	23
4.3. Untersuchungen über Pindololausscheidungen unter Kurz- bzw. Langzeittherapie	24
II. METHODIK	26
1. Prinzip der fluorometrischen Bestimmung von Pindolol	26
2. Beschreibung der Vorversuche, Aufbau der Methodik	27
3. Isolierung von Pindolol aus dem Urin und Aufstellung einer Eichgeraden	28
4. Pindolol-Einnahmeschemata bei Patienten	34

III. ERGEBNISSE	36
1a. Wirkstoffbestimmungen im Urin von freiwilligen Versuchspersonen	36
1b. Wirkstoffbestimmungen im Urin nach intravenöser Injektion	37
2a. Wirkstoffbestimmungen im Urin bei Ambulanzpatienten	37
2b. Wirkstoffbestimmungen im Urin bei Hypertonikern	38
IV. DISKUSSION	40
V. TABELLEN UND ABBILDUNGEN	45
VI. ZUSAMMENFASSUNG	61
VII. LITERATUR	63

I. EINLEITUNG

1. Beta-Rezeptorenblocker

Pindolol (Visken^R) ist ein Beta-Rezeptorenblocker. Ein Receptor ist definiert als ein chemisch besonders strukturiertes Teil der Erfolgszelle, mit dem ein spezifischer Agonist, z. B. ein Pharmakon, reagiert. Eine einfache Modellvorstellung für die Interaktion zwischen Receptor und Pharmakon ist der Vergleich des Receptors mit einem Schloß und des Wirkstoffs mit einem dazu-passenden Schlüssel (S a ä m e l i 1972).

Der Begriff des Receptors geht auf Vorstellungen des Chemikers und Physiologen Paul Ehrlich zu Beginn unseres Jahrhunderts zurück. Er hat dessen Wirkungsweise mit dem Satz: "Corpora non agunt, nisi fixata" umschrieben.

Er entwickelte die Vorstellung, daß jede pharmakologisch wirksame Substanz eine haptophore Gruppe, bestimmend für die Verteilung des Pharmakons im Körper und die selektive Bindung an die jeweiligen Erfolgsorgane, und eine pharmacophore Gruppe, der die spezifischen Wirkungen des Pharmakons auf die Erfolgsorgane zuzuordnen sind, besitzt.

Von Langley wurde 1905 der Receptorbegriff zur Deutung der Curarewirkung an der quergestreiften Skelettmuskulatur entwickelt.

Dale unterschied 1906 bereits 2 Typen von adrenergen Rezeptoren:

- a) er zeigte an verschiedenen Organen mehrerer Tierspecies, daß die erregenden Adrenalinwirkungen durch Secale-Alkaloide aufgehoben werden können,

- b) während die Hemmwirkung des Adrenalins, wie z. B. die Tonussenkung der Darmmuskulatur, durch Secale-Alkaloide nicht beeinflusst wird (Lit. bei L y d t i n 1970).

Die heute gebräuchliche Einteilung in adrenerge Alpha- und Beta-Receptoren stammt von A h l q u i s t (1948). Er prüfte die Wirkstärken äquimolarer Dosen mehrerer einander ähnlicher Katecholaminderivate an verschiedenen sympathisch innervierten Organen und charakterisierte die Receptoren durch zwei voneinander verschiedene Empfindlichkeitsspektren.

Den Alpha-Receptoren wurden die meisten erregenden Sympathikuswirkungen zugeordnet:

Gefäßverengung
 Uteruskontraktion
 Kontraktion der Nickhaut
 Kontraktion des Ureters
 Kontraktion des m. dilatator pupillae
 als hemmende Funktion: Verminderung der Darmmotorik.

Den Beta-Receptoren wurden die meisten hemmenden Sympathikuswirkungen zugeordnet:

Gefäßerweiterung
 Erschlaffung der Uterusmuskulatur
 Erschlaffung der Bronchialmuskulatur
 als erregende Funktion: Übertragung der erregenden Sympathikuswirkungen auf das Herz. -

Adrenalin erwies sich in diesen Untersuchungen als der stärkste physiologische Alpha- und Beta-Receptorenstimulator, während Noradrenalin, die aus den postganglionären sympathischen Nervenendigungen freigesetzte Transmitter-Substanz, vor allem auf die Alpha-Receptoren stimulierend wirkt. Am Herzen ist Noradrenalin auch ein starker Beta-Stimulator, da hier praktisch keine Alpha-Receptoren vorhanden sind.

Dagegen besitzt Isoprenalin Selektivität für Beta-Receptoren.

Noradrenalin, Adrenalin und Isoprenalin besitzen das gleiche substituierte Ringgerüst, unterscheiden sich jedoch bezüglich der Substitution des sekundären Seitenketten-Amins (S a a m e l i 1972).

Neuerdings wurde von L a n d s et al. (1967) eine weitere Unterteilung der Beta-Receptoren in Beta-1- und Beta-2-Receptoren vorgenommen. Erregung der Beta-1-Receptoren bewirkt Herzstimulation und Lipolyse, während Beta-2-Receptoren-Stimulation für Bronchodilatation und Gefäßerweiterung verantwortlich ist.

Die bis jetzt klarste Definition eines Beta-Receptoren-blockers beinhaltet eine spezifische, kompetitive Hemmung der beta-adrenergen Wirkungen einer adrenergen Stimulation (L y d t i n 1970).

Unter einem spezifischen Receptorenblocker ist eine Substanz zu verstehen, die ohne eigene adrenerge Impulse zu vermitteln, entweder nur die typische Reaktion des Erfolgorgans auf Alpha-Stimulation oder nur die auf Beta-Stimulation aufhebt.

Kompetitiv bedeutet, daß das Ausmaß der Blockade abhängig ist vom Mengenverhältnis des Agonisten zum Antagonisten am Receptor.

Die Wechselwirkung des blockierenden Pharmakons mit dem Receptor ist also reversibel und kann durch eine Konzentrationssteigerung des Agonisten im Sinne des Massen-Wirkungsgesetzes ausgeschaltet werden (S a a m e l i 1972).

Die erste synthetische Substanz, die als spezifischer und kompetitiv wirksamer Beta-Receptorenblocker angesprochen werden konnte, war Dichlorisoprenalin.

Dichlorisoprenalin ist ein Isoprenalinderivat, bei dem die phenolischen OH-Gruppen durch Chloratome substituiert wurden. Es antagonisiert die Hemmwirkung von Adrenalin auf den Uterus und die kontraktilitätssteigernde Wirkung von Adrenalin am Herzen. Bei der genaueren Untersuchung von Dichlorisoprenalin ergab sich, daß die Substanz nach Reserpinvorbehandlung selbst isoprenalinähnliche (d. h. adrenerge) Wirkungen hervorrufen kann: geringe Steigerung der Herzfrequenz und Senkung des Blutdruckes. Damit ergab sich für Dichlorisoprenalin eine geringe beta-adrenerge Eigenwirkung, die als intrinsic-adrenerge Wirkung bezeichnet wurde.

Einen neuen sehr wirksamen Beta-Rezeptorenblocker erhielt man durch weitere Abwandlung des Isoprenalingrundkörpers: Propranolol.

Über Propranolol liegen die meisten klinischen Erfahrungsberichte vor. Es dient allgemein als Bezugssubstanz bei der Prüfung neuer Beta-Rezeptorenblocker.

Neben der blockierenden Wirkung auf die adrenergen Beta-Rezeptoren und der intrinsic-adrenergen Eigenwirkung zeigen manche Beta-Rezeptorenblocker zusätzlich eine unspezifische, antiarrhythmische Membranaktivität. Außerdem bestehen Anhaltspunkte für eine Organselektivität mancher Beta-Blocker.

Eine Einteilung der Beta-Rezeptorenblocker kann daher nach ihrem Wirkungsprofil vorgenommen werden (Lydtin 1970):

- A: Beta-Rezeptorenblocker, die ausschließlich beta-adrenerge Stimulatoren am Erfolgsorgan hemmen,
- B: Beta-Rezeptorenblocker mit intrinsic-adrenerger Eigenwirkung,
- C: Beta-Rezeptorenblocker mit membranabdichtender, unspezifischer, antiarrhythmischer Wirkung,
- D: Beta-Rezeptorenblocker mit organselektiver Wirkung.

Dichlorisoprenalin läßt sich den Gruppen B und C zuordnen, Propranolol der Gruppe C. Zur Gruppe A gehört der Beta-Rezeptorenblocker Sotalol, den Gruppen DB wird Practolol, ein Beta-Rezeptorenblocker mit Organ- bzw. Funktionsselektivität, aber auch Butoxamin zugeordnet.

Bei dem in der vorliegenden Arbeit zu besprechenden Beta-Rezeptorenblocker Pindolol handelt es sich um einen Blocker, bei dem auf Grund der pharmakologischen Voruntersuchungen anzunehmen ist, daß er keine bzw. nur eine sehr geringe Membranwirkung, dagegen eine gewisse sympathikotone (intrinsic adrenerge) Eigenwirkung besitzt (W a l t e r , K u s u s , L y d t i n 1971).

2. P h a r m a k o l o g i s c h e W i r k u n g e n e i n e r B l o c k a d e d e r a d r e n e r g e n B e t a - R e c e p t o r e n

Die Wirkung beta-sympatikolytischer Substanzen beruht auf der Hemmung oder Aufhebung der durch adrenerge Stimuli verursachten physiologischen oder pathologischen Reaktionen.

Die Größe des durch einen Beta-Rezeptorenblocker induzierten Effektes hängt ab:

- a) von dem Wirkungsspektrum und der Dosis des Blockers
- b) von der Stärke des zur Zeit vorhandenen, augenblicklichen adrenergen Antriebes
- c) von der Stärke des gegenläufigen vagalen Antriebes.

Standardisierte Versuchsbedingungen sind deshalb für den Vergleich verschiedener Beta-Rezeptorenblocker eine wesentliche Voraussetzung.

2. 1. Wirkung der Beta-Rezeptorenblocker am Herzen

Unter dem Einfluß von Beta-Rezeptoren blockierenden Substanzen kommt es zu einem Frequenzabfall des Sinusknotens, im AV-Knotenbereich vermindert sich die Leitungsgeschwindigkeit, die Refraktärzeit steigt an, der Automatismus des AV-Knotens wird herabgesetzt. Diesen Effekten läuft eine Verlangsamung des Kontraktionsablaufes mit Verlängerung der Anspannungs-, Druckanstiegs- und Austreibungszeit parallel (Lit. bei L y d t i n 1970).

Unter Ruhebedingungen kommt dem beta-adrenergen Antrieb am Herzen keine besondere Bedeutung zu. Unter Belastungsbedingungen dagegen nimmt der beta-adrenerge Antrieb am Herzen

zu. Die Herzfrequenz, das Herzminutenvolumen, der mittlere arterielle Druck und die linksventrikuläre Herzarbeit sind unter Beta-Blockade gegenüber Kontrollversuchen ohne Beta-Blockade bei der gleichen Belastung deutlich kleiner; die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz steigt stärker an.

Damit verringern Beta-Rezeptorenblocker am Herzen die Kontraktilität entsprechend der Größe der augenblicklichen Sympathikusaktivität. Demzufolge hat der Grundsatz zu gelten:

Bei einem insuffizienten Herzen, das zur Erhaltung seiner Kontraktilität auf einen beta-adrenergen Antrieb angewiesen ist, muß jede Blockade der adrenergen Beta-Rezeptoren vermieden werden. Durch Herzglykoside kann die negativ inotrope Wirkung der Beta-Rezeptorenblockade wieder aufgehoben werden (Koch - W e s e r 1972, Ly d t i n et al. 1972).

2. 2. Wirkung der Beta-Rezeptorenblocker an den Gefäßen

Der Tonus der glatten Muskulatur der Arteriolen in der Muskulatur nimmt unter Beta-Rezeptorenblockade geringgradig zu (E p s t e i n et al. 1965; H a m e r und S o w t o n 1965; N a k a n o und K u s a k a r i 1966):

Beta-Rezeptorenblocker heben die Vasodilatation auf, wegen des demaskierten alpha-adrenergen Antriebes stellt sich eine Vasokonstriktion mit Ansteigen des peripheren Gesamtwiderstandes ein. Die Pulmonalgefäße zeigen das gleiche Verhalten, d. h. es kommt zu einem geringen Anstieg des pulmonalen Strömungswiderstandes unter beta-adrenergischer Blockade. Beta-Rezeptoren haben für die Venen keine, oder nur geringe Bedeutung; ebenfalls wird der Nierengefäßwiderstand durch eine beta-adrenerge Stimulation kaum beeinflusst.

Beta-Rezeptorenblocker können am Herzen eine Abnahme der Koronardurchblutung bewirken, dies ist zunächst mit der Verminderung der Herzarbeit korreliert. Andererseits kann die Abnahme der Koronardurchblutung zu einem Teil auch mit der Demaskierung eines koronar konstriktiven Alpha-Effektes in Zusammenhang gebracht werden (Lydtin 1972).

Letzteres trifft nur auf die größeren Koronararterien zu, da diese sowohl Alpha- als auch Beta-Rezeptoren an den glatten Muskelzellen haben (Bohr 1967).

Die Drosselung der Koronarperfusion läßt sich damit durch zwei Mechanismen erklären:

verminderter myocardialer Herzfrequenz-Sauerstoffbedarf, da die Kontraktilität abnimmt, und unmittelbarer Angriff der Beta-Blocker am koronaren Gefäßsystem (Lichtlen, Albert 1970).

2. 3. Wirkung der Beta-Rezeptorenblocker auf die Bronchialmuskulatur

Beta-Rezeptoren übertragen auf die Bronchialmuskulatur hemmende adrenerge Impulse. Nach Gabe eines Beta-Rezeptorenblockers nimmt der Atemwegswiderstand zu. Diese Wirkung kann beim Asthmatiker verstärkt auftreten und unter Umständen zu einem Bronchospasmus führen (Meier, Lydtin, Zöllner 1966; McNeill 1964).

3. Therapeutischer Einsatz der Beta-Rezeptorenblocker

3. 1. Hyperkinetisches Herzsyndrom

Das hyperkinetische Herzsyndrom gehört zum Krankheitsbild der hyperzirkulatorischen Störungen. Eine der ersten Arbeiten zu diesem Thema stammt von G o r l i n (1962).

Das hyperkinetische Herzsyndrom ist kreislaufdynamisch gekennzeichnet durch überhöhte Werte des Herzminutenvolumens, der Pulsfrequenz, der Blutdruckamplitude, der kardialen Kontraktilität und der Muskeldurchblutung bei vermindertem Gefäßwiderstand. Die körperliche Leistungsfähigkeit ist eingeschränkt, dosierte Belastung führt zu einem übermäßigen Anstieg der Pulsfrequenz und des systolischen Blutdruckes. Es fehlen pathologisch-anatomisch oder hormonell faßbare Ursachen.

Die subjektiven Beschwerden umfassen außer herzbezogenen Symptomen ein weites Spektrum extrakardialer Symptomatik:

1. Herzbeschwerden z. B. Tachycardien
unbestimmtes, Stunden bis Tage an-
dauerndes (pseudoanginöses) Druck-
gefühl in der Herzgegend
Herzstechen
Herzstolpern
2. verminderte körperliche Leistungsfähigkeit
3. Globusgefühl
4. Schwindelgefühl
5. Dyspnoe
6. Ohrensausen
7. Hitzegefühl
8. Kopfschmerzen
9. Schweißausbruch
10. Tremor
11. Schlafstörungen
12. Paraesthesien
13. kalte Hände und Füße.

Ein einfacher objektiver Befund ist eine mehr oder weniger ausgeprägte Ruhetachycardie. Bei einem Teil der Patienten steht eine durch Zunahme des systolischen Blutdrucks vergrößerte Blutdruckamplitude im Vordergrund.

Häufig können ein systolisches Geräusch von der Art eines Austreibungsgeräusches und ein 3. Herzton festgestellt werden.

Der Herzspitzenstoß ist an normaler Stelle kräftig zu tasten, die Herzgröße ist auch röntgenologisch unauffällig.

Bei Belastung findet man einen überhöhten Anstieg der Pulsfrequenz und der Blutdruckamplitude durch Zunahme des systolischen Blutdruckes.

Die Ursache dieses Krankheitsbildes scheint ein erhöhter beta-adrenerger Antrieb zu sein, durch den sich die Steigerung von Herzfrequenz, Kontraktilität und Herzminutenvolumen sowie die Verminderung des Tonus in den Arteriolen der Muskulatur gemeinsam erklären lassen.

Unabhängig davon, ob der überhöhte beta-adrenerge Antrieb durch eine Zunahme der Empfindlichkeit der Rezeptoren oder durch eine erhöhte Freisetzung beta-stimulierender Substanzen zu erklären ist, wird durch Beta-Rezeptorenblocker die Kreislauftsituation normalisiert (L o h m ö l l e r und L y d t i n 1971).

3. 2. Hochdruck

Bei Patienten mit hyperkinetischem Herzsyndrom wurden Blutdruckerhöhungen beobachtet, die durch Beta-Rezeptorenblocker günstig beeinflusst wurden (L y d t i n und D i e t z e 1967). Die Wirkung der Beta-Rezeptorenblocker beruht dabei auf einer Blockierung des überschießenden beta-adrenergen Antriebes am Herzen, der eine oft überhöhte Herzfrequenz und ein erhöhtes Herzminutenvolumen verursacht.

Der gleiche Wirkungsmechanismus der antihypertensiven Wirkung von Beta-Blockern liegt wahrscheinlich auch bei einem Teil der manifesten Hypertonien zugrunde, zumindest gilt dies für die Verminderung des Belastungsblutdruckanstieges.

Auch bei fortgeschrittenen Hypertonien mit unterschiedlicher Ätiologie erhielt man nach hochdosierter Verabreichung von

Beta-Rezeptorenblockern gute therapeutische Ergebnisse. Die Ursache des therapeutischen Erfolges liegt hier wahrscheinlich nicht allein in der Ausschaltung des beta-adrenergen Antriebes (L y d t i n 1970).

Bei labilen Hypertonien trat nach Beta-Rezeptorenblockade eine Abnahme der Blutdruckamplitude in Ruhe und bei Belastung auf. Der Wirkungsmechanismus dürfte ebenfalls in einer Verminderung des beta-adrenergen Antriebes am Herzen mit konsekutiver Abnahme des Herzminutenvolumens in Ruhe und vor allem bei Belastung zu suchen sein (W a l t e r , K u s u s , L y d t i n 1971).

3. 3. Angina pectoris

Die Koronarinsuffizienz ist gekennzeichnet durch ein Mißverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf der Herzmuskulatur, sie wird gewöhnlich unter Belastungsbedingungen manifest und besitzt in der Angina pectoris ihr klinisches Äquivalent (H e c k , H a a s , L a n g 1972).

Bis auf seltene Ausnahmen ist die pathologisch-anatomisch faßbare Ursache des gestörten Gleichgewichtes eine stenosierende Gefäßwandläsion. Die Folge ist, daß die Koronarreserve, d. h. die maximal mögliche Durchblutungszunahme der Kranzarterien durch die fixierte Koronarstenose eingeschränkt ist (L y d t i n 1972).

Es ist bis heute nicht möglich, die Koronarstenose medikamentös wirksam zu beeinflussen oder gar zu verhüten.

Die Beta-Sympathikolytika schützen vor der Myokardhypoxie und pectanginösen Beschwerden, indem sie überschießende Sympathikusreize während physischer oder psychischer Be-

lastung abschirmen. Sie vermögen die Katecholamine in ihren direkten stimulierenden Wirkungen auf die Beta-Rezeptoren durch kompetitive Verdrängung zu neutralisieren.

Dies hat folgende Auswirkungen am Herz-Kreislauf-System:

- a) Herabsetzung der Herzfrequenz
- b) Verminderte Kraft und Kontraktilität des Myocards, d. h. Abnahme der maximalen Kontraktionsgeschwindigkeit, verlangsamte Erschlaffungsphase, verminderte Druckamplitude bei verkleinertem Schlag- und Herzzeitvolumen
- c) Eine damit verbundene Senkung des Sauerstoff- und Substratverbrauchs des Herzens mit leichter Abnahme der Gesamtkoronardurchblutung.

Angriffspunkt dieser negativ-inotropen und negativ-chronotropen kardialen Wirkung ist eine Hemmung der Funktionen der Ca^{++} -Ionen in der Myocardzelle, die während der Myocard-Erregung den kontraktilen Apparat über die Myofibrillen-ATPase aktivieren.

Eine große Zahl von Studien hat die Wirksamkeit der Beta-Rezeptorenblocker in der Anfallsprophylaxe der Angina pectoris beschrieben. Die Diskussion über ihren Wirkungsmechanismus ist noch nicht abgeschlossen.

Beta-Rezeptorenblocker können in der Therapie der Koronarinsuffizienz sinnvoll mit Nitroglyzerin kombiniert werden. Die völlig verschiedenen pharmakologischen Wirkungskomponenten beider Substanzgruppen wirken synergistisch bei der Therapie der Angina pectoris. Der Abnahme des peripheren Widerstandes und des venösen Rückflusses unter Nitroglyzerin steht bei den meisten Beta-Rezeptorenblockern eine periphere Widerstandserhöhung gegenüber.

Andererseits mindern die Nitrite die Zunahme des enddiastolischen Kammerdruckes nach Beta-Rezeptorenblockergabe.

Ökonomisierung und Reduktion der Herzarbeit und damit Senkung des Sauerstoffverbrauchs sind die Wirkungen, die beide Substanzen gemeinsam haben (Meesmann 1971).

3. 4. Weitere Indikationen für Beta-Rezeptorenblocker in tabellarischer Übersicht

Arrhythmien: supraventrikuläre Extrasystolien und Tachycardien
 ventriculäre Extrasystolien und Tachycardien
 Rhythmusstörungen bei Narkose
 Digitalisbedingte Rhythmusstörungen
 Rhythmusstörungen nach Herzinfarkt

Kardiomyopathien: subvalvuläre muskuläre Aorten- und Pulmonalstenosen

Mitralstenose
 Fallot Tetralogie
 Phäochromocytom
 Parkinson-Syndrom
 Hyperthyreose
 Glaukom

3. 5. Kontraindikationen

Auf Grund der pharmakologischen Eigenschaften der Beta-Rezeptoren blockierenden Substanzen sind die Kontraindikationen ziemlich eindeutig.

Da die Kontraktionskraft des Herzmuskels durch die Adrenolytika herabgesetzt wird, kann ihre Anwendung bei der latenten und manifesten Herzinsuffizienz zu einer Verschlechterung der Kreislagsituation führen. Ausreichende Digitalisierung scheint jedoch die negativ inotrope Wirkung der Beta-Blockade kompensieren zu können (Beyreder, Brandstetter 1973).

Bereits bestehende AV-Überleitungsstörungen höheren Grades und besonders der totale AV-Block verbieten den Einsatz

eines Blockers, da durch Hemmung des beta-adrenergen Antriebs die AV-Überleitung weiter verlangsamt und durch Ausschaltung ventrikulärer Ersatzschrittmacher eine Asystolie induziert werden kann.

Eine Obstruktion der Atemwege und ganz besonders das Asthma bronchiale verbieten den Einsatz der Beta-Rezeptorenblocker. Auch Blocker mit beta-adrenerger Eigenwirkung können eine verstärkte Bronchialobstruktion auslösen (H a m m et al. 1970).

An unspezifischen Nebenerscheinungen unter einer Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern sind zu erwähnen:

Nausea

Diarrhoe

Trockenheit im Mund

Pollakisurie

Exanthem

Konjunktivitis

Schwindelgefühl

Müdigkeit

Schlaflosigkeit

Verwirrtheit

Paraesthesien

Sehstörungen

(Lit. bei L y d t i n 1970)

Die den unspezifischen Nebenwirkungen zugrunde liegenden Wirkungsmechanismen sind im einzelnen noch nicht geklärt.

4. Problemstellung

Die oben beschriebenen Wirkungen bzw. Nebenwirkungen eines Pharmakons auf den menschlichen Organismus hängen von mehreren Faktoren ab:

z. B. von der Höhe des Blutspiegels, von der Proteinbindung, von der Konzentration des Pharmakons am Receptor und der Dauer seiner Einwirkung.

Die Höhe des Blutspiegels ist wiederum von einigen Resorptionsfaktoren abhängig, wie Applikationsart, Resorptionsort, pH-Wert und Durchblutung am Resorptionsort.

Bestimmungen von Pharmakon-Blut- bzw. Plasmaspiegeln und Untersuchungen der Pharmakonurinausscheidungen dienen der objektiven Kontrolle über die vorschriftsmäßige Einnahme eines Pharmakons, besonders im Rahmen von offenen klinisch-experimentellen Studien, da der Untersucher nicht allein auf die subjektiven Angaben des Patienten bzw. Probanden angewiesen ist.

Dabei ist die Ausscheidung eines Pharmakons im Urin einfacher und genauer durchzuführen als die entsprechende Untersuchung des Plasmas, besonders dann, wenn Substanzen im mg-Bereich verabreicht werden (Dengler 1971).

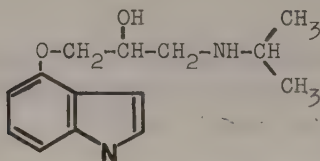
Die Untersuchung eines 24-Stunden-Sammelurins gibt Aufschluß über die regelmäßige bzw. unregelmäßige Medikamenteneinnahme eines Tages, während Plasmaspiegelbestimmungen lediglich eine Momentaufnahme darstellen.

In der vorliegenden Arbeit befaßten wir uns mit der quantitativen Bestimmung von Pindolol im Urin von freiwilligen Versuchspersonen und ambulanten Patienten aus der poliklinischen Ambulanz.

Pindolol trägt die chemische Bezeichnung:

4- (2-hydroxy -3- isopropylaminopropoxy) indol
und ist unter dem Namen Visken^R (Hersteller Sandoz AG) im
pharmazeutischen Handel.

Formel:



Die als Base vorliegende Verbindung ist also ein Indol-
derivat, das in Stellung 4 des Ringes eine für Beta-Recep-
torenblocker charakteristische basische Aminogruppe auf-
weist (Isopropylaminogruppe).

Ein Kohlenstoffatom der Seitenkette weist ein Asymmetrie-
zentrum auf, damit ist Pindolol eine optisch aktive Ver-
bindung.

Normalerweise liegt Pindolol als Racemat vor. Es ist ge-
lungen, die Wirkungen der beiden optisch aktiven Antipoden,
der linksdrehenden l-Form und der rechtsdrehenden d-Form,
zu vergleichen.

Dabei hat sich gezeigt, daß die beta-blockierende Aktivität
und die Intrinsic-Aktivität an die l-Form gebunden sind,
während die unspezifische chinidinartige Membranwirkung
eine Eigenschaft beider Antipoden darstellt und in der l-
und d-Form gleich stark ausgeprägt ist (S a a m e l i
1972).

4. 1. Resorption von Pindolol

Die Resorption der oralen Darreichungsform soll beim Menschen schnell und praktisch vollständig erfolgen. G u g l e r et al. geben eine Resorptionsrate von 92 % an, die damit mit den Resorptionsraten von Practolol und Propranolol übereinstimmen soll (G u g l e r et al. 1974).

4. 2. Abbau und Metabolismus von Pindolol

Pindolol wird fast vollständig metabolisiert, die Ausscheidung der Metabolite erfolgt im Urin.

Der Metabolismus von Pindolol ist bei mehreren Species studiert worden. Die Metaboliten sind bisher nicht als Reinsubstanzen hergestellt und pharmakologisch geprüft worden (S a a m e l i 1972).

Nicht alle Beta-Rezeptorenblocker werden metabolisiert, so wird z. B. Practolol beim Menschen nicht abgebaut, während Propranolol einem starken Metabolismus unterworfen ist.

Nach G u g l e r et al. (1974) scheint die für Beta-Rezeptorenblocker typische Seitenkette lediglich für die beta-blockierende Wirkung verantwortlich zu sein, während der Kern (bei Pindolol das Indolgrundgerüst) den Angriffspunkt für die Metabolisierung darstellt.

4. 3. Untersuchungen über Pindololausscheidungen unter Kurz- und Langzeittherapie

Wir führten unsere Untersuchungen an Probanden und ambulanten Patienten aus der poliklinischen Ambulanz durch.

Die Patienten bzw. Probanden verteilten sich auf 2 Gruppen:

1. Patienten bzw. Probanden, die nur eine einzige Dosis von Pindolol verabreicht bekamen (Kurzzeittherapie)
 - a) oral (zwei Probanden),
 - b) intravenös (vier Patienten aus der poliklinischen Ambulanz).
2. Patienten, die unter Langzeittherapie mit Pindolol standen
 - a) in konstanter Dosierung ($n = 4$),
 - b) in 2 verschiedenen Dosierungen ($n = 6$).

Bei Probanden der Gruppe 1a wurde in bestimmten stündlichen Zeitabständen bis 24 Stunden nach der Einnahme, bei Patienten der Gruppe 1b bis 13 Stunden nach der intravenösen Verabreichung Urin fraktioniert gesammelt.

Patienten der Gruppe 2 waren angehalten, über einen längeren Zeitraum einmal wöchentlich 24-Stunden-Urin zu sammeln.

Mit Hilfe der Kurzzeittherapie sollte der Versuch unternommen werden, die Halbwertszeit von Pindolol aus der Urinausscheidung zu bestimmen.

In der Langzeittherapiestudie untersuchten wir einmal bei vier Patienten aus der poliklinischen Ambulanz die individuellen Variationen der täglichen Pindololausscheidung nach konstanter oraler Dosierung. Zum anderen untersuchten wir im Rahmen einer klinisch-experimentellen Studie die Pindololausscheidung nach Steigerung der Pindololdosis auf das Doppelte.

In der Langzeittherapiestudie sollte untersucht werden, ob es, besonders bei erhöhter Dosierung, zur Kumulation und nach Absetzen der Medikation zu einem "Carry-over"-Effekt kommen kann.

Die quantitative Bestimmung von Pindolol im Urin erfolgte fluorometrisch nach der Methode von P a c h a (1969).

II. M E T H O D I K

1. Prinzip der fluorometrischen Bestimmung von Pindolol

Pindolol zeigt in salzsaurer Lösung eine schwache Fluoreszenz. Durch Reaktion von Pindolol mit o-Phthalaldehyd entsteht ein Kondensationsprodukt, dessen Fluoreszenz 10^4 mal größer als die der Reinsubstanz ist. Da das fluoreszierende Kondensationsprodukt nicht stabil ist, wurde durch Zugabe von Ascorbinsäurelösung die Lösung stabilisiert und die Fluoreszenz anschließend in einem Zeiss-Fluorometer bestimmt.

Die Anregungswellenlänge betrug 390 nm, die Fluoreszenzwellenlänge 440 nm, die Spaltbreiten 1,5 mm für die Anregungsstrahlung und 1 mm für die Fluoreszenzstrahlung.

Die fluorometrische Bestimmungsmethode zeichnet sich durch große Empfindlichkeit und Spezifität aus. Der Vorteil gegenüber absorptionsphotometrischen Methoden liegt in der um mehrere Zehnerpotenzen tiefer liegenden Nachweisgrenze, der Nachteil in der fluoreszenzlöschenden Wirkung von Verunreinigungen wie z. B. Schwermetallionen, Halogenionen, Chlor, Sauerstoff und verschiedenen aromatischen Verbindungen. Außerdem steigt die Fluoreszenzintensität mit steigender Konzentration infolge von Konzentrationslöschung weniger stark an. Temperatur und Wasserstoffionenkonzentration der zu untersuchenden Lösung können ebenfalls die Fluoreszenz beeinflussen (Bowen 1968, Eisenbrand 1966, Förster 1951).

2. Beschreibung der Vorversuche - Aufbau der Methodik

Die Vorversuche begannen mit der Herstellung einer Pindolol-Stammlösung und einer Pindolol-Verdünnungsreihe (Standardlösungen).

10 mg Pindolol wurden in 100 ml 0,1 n HCl gelöst. Von dieser Stammlösung wurde durch Verdünnung mit 0,1 n HCl die Pindololverdünnungsreihe aufgestellt:

50 ng Pindolol/ml
100 ng Pindolol/ml
200 ng Pindolol/ml
300 ng Pindolol/ml
400 ng Pindolol/ml
500 ng Pindolol/ml

Zu je 1,5 ml dieser salzsauren Pindolol-Standardlösungen wurde je 0,1 ml o-Phthalaldehyd-Lösung gegeben (0,5 %-ige Lösung von o-Phthalaldehyd in Methanol).

Nach 30 Minuten Erhitzen im Wasserbad von 50°C wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt und die Lösung durch Zugabe von 0,5 ml Ascorbinsäurelösung (1 %-ige Lösung von Ascorbinsäure in Aqua dest.) stabilisiert.

Anschließend wurden die Lösungen in Mikroküvetten gefüllt und die Stärke der Fluoreszenzstrahlung auf der Skala des Fluorometers abgelesen. Vor jeder Messung wurde die Fluoreszenzskala gegen die Standardlösung 500 ng/ml auf einen willkürlichen konstanten Skalenabschnitt eingestellt.

Es ergaben sich folgende Beziehungen:

Tabelle 1

Beziehungen zwischen Pindololstandardlösungen und Fluorometerskalenteilen

Graphische Darstellung siehe Abbildung 1

Pindolol ng/ml	Fluorometer- Skalenteile	Fluorometer- Skalenteile nach Abzug des Blindwertes
50	8,0	6,5
100	17,0	15,5
200	33,0	31,5
300	46,0	44,5
400	64,5	63,0
500	80,0	78,5
Blindwert 0,1 n HCl	1,5	0

3. Isolierung von Pindolol aus dem Urin und Aufstellung einer Eichgeraden

Zur Aufstellung einer Eichgeraden (Abbildung 2 und Abbildung 3) wurden salzsaure Pindololstandardlösungen mit je 100, 200, 300, 500, 1000 ng/ml zu Urinproben zugesetzt und dem Analysengang nach P a c h a unterworfen. Für die Berechnung des Blindwertes wurde dem Urin ein entsprechendes Volumen an 0,1 n HCl hinzugefügt.

Im einzelnen ergab sich folgender Analysengang:

5 ml Urin wurden mit je 1 ml Pindololstandardlösung, 4 ml Aqua dest., 2 ml 10 %-ige Zn SO_4 Lösung und 1 ml 1n NaOH versetzt. Der sich dabei bildende Niederschlag von Zn (OH)_2 und Urochromaten wurde in einer Zentrifuge bei 3000 Umdrehungen/Minute 10 Minuten lang abzentrifugiert. Der Überstand wurde in ein verschraubbares Plastikgefäß geschüttet und mit 1 ml 1n NaOH versetzt. Nach Zugabe von 10 ml Benzol-Isoamylalkohol (1,5 ml Isoamylalkohol gelöst in 98,5 ml Benzol) wurde das Plastikgefäß verschlossen und 15 Minuten lang in einem automatischen Schüttler geschüttelt (Eigenentwicklung des Labors, Anordnung der Plastikgefäße senkrecht zur Schüttelrichtung, Schüttelfrequenz 100/Min.).

Danach erfolgte die Abtrennung der wässrigen Phase dieser Mischung durch ein Spezialfilterpapier: die organische Phase lief durch das Filterpapier, während die wässrige Phase zurückgehalten wurde.

Die organische Phase (Benzol-Isoamylalkohol) wurde in einem Plastikgefäß aufgefangen, in das vorher 2 ml 0,1 n HCl pipettiert worden war. Nach erneutem Schütteln und Zentrifugieren wurde 1,5 ml der salzsauren Lösung abgetrennt.

Nach Zugabe von 0,1 ml 0,5 %-ige Phthalaldehydlösung wurde die Mischung in ein Wasserbad von 50°C eingestellt. Nach 30 Min. erfolgte rasches Abkühlen auf Raumtemperatur. Danach erfolgte die Zugabe von 0,5 ml Ascorbinsäurelösung 1 %-ig zur Stabilisation der Lösung.

Die so erhaltenen Proben wurden in Mikrocüvetten gefüllt, in das Fluorometer eingestellt und die Stärke der Fluoreszenzstrahlung auf der Skala des Fluorometers abgelesen.

Die Messung wurde gegen einen Fluoreszenzstandard (500 ng/ml Pindolol, vor Anwendung mit methanolischer o-Phthalaldehyd-

lösung auf dem Wasserbad erwärmt) vorgenommen (siehe Abschnitt 2).

Es ergaben sich folgende Beziehungen:

Tabelle 2

Pindololbestimmungen im Urin, Aufstellung einer Eichgeraden
Graphische Darstellung siehe Abbildung 2

Pindolol ng/ml zu 5 ml Urin hinzugefügt	Fluorometer- Skalenteile	Fluorometer- Skalenteile nach Abzug des Blindwertes
100	14,0	3,5
200	17,5	7,0
300	17,0	6,5
500	24,0	13,5
1000	43	32,5
Blindwert (Leerurin)	10,5	

Berechnung der Ausbeute:

Bei Zugabe von 100, 200, 300, 500, 1000 ng Pindolol zu je 5 ml Urin ergaben sich nach Isolierung des Pindolols aus dem Urin, wie oben beschrieben, folgende Ausbeuten:

Tabelle 3

Berechnung der Ausbeute

Pindolol ng/ml zu 5 ml Urin hinzugefügt	Ausbeute in %
100	43,7
200	43,8
300	27,1
500	33,7
1000	41,3

Die mittlere Ausbeute betrug 37,92 %.

Die Ursache dieses schlechten Ergebnisses glaubten wir in der Verwendung von Filterpapier und Plastikgefäßen zu sehen, die vermutlich eine Absorption von Pindolol verursachten. Um eventuelle fluoreszenzlöschende Wirkungen von Verunreinigungen (z. B. Schwermetallionen, Halogenionen) auszuschließen, wurde die Reinigung der Arbeitsgeräte verbessert.

Wir ersetzten Filterpapier und Plastikgefäße durch Jenaer Glasgeräte, die in Haemosol-Lösung vorgereinigt wurden (Einlegen über Nacht). Am anderen Tage erfolgte 10maliges Abspülen der Haemosollösung mit fließendem Leitungswasser und Einlegen in Chromschwefelsäure für 2 Stunden. Danach erfolgte wiederum 10maliges Spülen in fließendem Leitungswasser, 2maliges Spülen in demineralisiertem Wasser und zuletzt Spülen in destilliertem Wasser, anschließend Trocknen im Trockenschrank.

Somit ergab sich dann folgender verbesserter Analysengang in schematischer Aufzeichnung:

- I 5 ml Urin
 4 ml Aqua dest.
 1 ml Pindolol-Standardlösung
 2 ml ZnSO_4 -Lösung 10 %
 1 ml 1n NaOH

- II Zentrifugieren bei 3000 U 10 Min. lang
 vom Überstand 10 ml mit Pipette abhebern
 + 1 ml 1n NaOH
 + 10 ml Benzol-Isoamylalkohol 1,5 %

- III 15 Min. schütteln und zentrifugieren
 9 ml der Benzolschicht mit Pipette abhebern
 + 2 ml 0,1n HCl

- IV 15 Min. schütteln und zentrifugieren
 1,5 ml der HCl-Lösung mit Pipette abtrennen
 + 0,1 ml o-Phthalaldehyd-Lösung 0,5 %

- V 30 Min. im Wasserbad bei 50°C erhitzen
 Nach dem Abkühlen 0,5 ml Ascorbinsäurelösung
 1 % hinzugeben.

- VI Messen im Fluorometer:
 390 nm Anregungswellenlänge
 440 nm Fluoreszenzwellenlänge
 bei einer Spaltbreite von 1,5 mm für die Anregungsstrahlung und 1 mm für die Fluoreszenzstrahlung. Die Messung wurde gegen einen Fluoreszenzstandard vorgenommen.

Folgende verbesserte Eichgerade ließ sich jetzt aufstellen:

Tabelle 4

Pindololbestimmungen im Urin, Aufstellung einer Eichgeraden

Graphische Darstellung siehe Abbildung 3

Pindolol ng/ml zu 5 ml Urin hinzugefügt	Zahl der Analysen	Fluorometer- Skalenteile $\pm$ SD
300	10	$18,33 \pm 0,76$
500	10	$26,83 \pm 0,76$
700	10	$34,52 \pm 1,34$
1000	12	$46,29 \pm 2,60$
Blindwert (Leerurin)	21	$7,28 \pm 1,44$

Die mittlere A u s b e u t e betrug jetzt 72,7 %.

Die E m p f i n d l i c h k e i t der Methode betrug 70 ng/Urinprobe. Die Empfindlichkeit wurde dabei als die kleinste Menge, deren Fluorometerablesung sich noch mehr als zwei Standardabweichungen vom Leerwert unterscheidet, definiert.

4. Pindolol - Einnahmeschemata bei Patienten

Nach Abschluß der Vorversuche und nach Aufstellung der Pindolol-Eichgeraden wurde die Ausscheidung von Pindolol im Urin von freiwilligen Probanden und Patienten aus der poliklinischen Ambulanz untersucht. Dabei ließen sich folgende 2 Hauptgruppen aufstellen:

- 1a) Zwei freiwillige, gesunde, männliche Versuchspersonen im Alter von 25 bzw. 32 Jahren,
- 1b) vier männliche Patienten mit labilen hypertonen Blutdruckwerten im Alter von 20 - 40 Jahren, bei denen im Rahmen der diagnostischen Abklärung das Herzminutenvolumen (HMV) bestimmt wurde,
- 2a) vier männliche Patienten aus der poliklinischen Ambulanz im Alter von 23 - 39 Jahren,
- 2b) sechs männliche Patienten mit essentieller Hypertonie im Alter von 35 - 50 Jahren, bei denen im Rahmen einer offenen klinisch-experimentellen Studie sowohl Plasmaspiegel als auch Wirkstoffausscheidungen im Urin bestimmt wurden.

Bei den zwei freiwilligen Versuchspersonen unter 1a) wurde 5 mg Pindolol oral verabreicht. Die Pindololausscheidung im Urin wurde nach einer 1/2 Std., 1 Std., 2 Std., 3 Std., 4 Std., 6 Std., 8 Std., 12 Std. und 24 Std. bestimmt. In den gleichen Zeitabständen wurde die Pindololkonzentration im Plasma untersucht.

Bei den vier Patienten unter 1b) wurde im Anschluß an eine diagnostische Bestimmung des Herzminutenvolumens mit der Farbstoffverdünnungsmethode (Farbstoff Cardio-Green^R) Pindolol i. v. verabreicht. Nach der letzten Kontrollbe-

stimmung des HMV wurde 1 mg Pindolol über 5 Min. i. v. injiziert. 30-45 Min. nach der Injektion wurde Urin gewonnen und die Ausscheidung von Pindolol bestimmt. Die Ausscheidung nach 3 und 13 Std. wurde ebenfalls untersucht und kumulativ berechnet.

Die vier Patienten unter 2a) standen unter Dauermedikation von 3mal täglich 5 mg Pindolol über mehrere Wochen. Zur Bestimmung der Wirkstoffausscheidung wurde in ca. wöchentlichen Abständen 24-Stunden-Urin gesammelt.

Bei den sechs Patienten unter 2b) wurde Pindolol in zwei Perioden in verschieden hoher Dosierung oral verabreicht:

1. Periode:

3 x tgl. 5 mg Pindolol (15 mg/die) über 3 Wochen, anschließend

2. Periode:

3 x tgl. bis 10 mg Pindolol (bis 30 mg/die) über weitere 3 Wochen.

Die offene klinisch-experimentelle Studie erstreckte sich insgesamt über 13 Wochen:

3 Wochen Vorbeobachtungsperiode mit Placebo

6 Wochen Therapieperiode mit Pindolol (s. o.)

4 Wochen Nachbeobachtungsperiode mit Placebo.

In der Therapieperiode und in der Nachbeobachtungsperiode wurden Wirkstoffbestimmungen von Pindolol im 24-Stunden-Urin durchgeführt:

1. Bestimmung nach Abschluß der Therapieperiode mit niedrigerer Dosierung (15 mg/die)
2. Bestimmung nach Abschluß der Therapieperiode mit höherer Dosierung (bis 30 mg/die)
3. Bestimmung nach der 3. Woche der Nachbeobachtungsperiode.

III. E R G E B N I S S E

1a) W i r k s t o f f b e s t i m m u n g e n i m U r i n v o n f r e i w i l l i g e n V e r - s u c h s p e r s o n e n

Siehe Tabelle 5 und Abbildung 4a und 4b.

Die Probanden K. W. und H. T. hatten eine einzige orale Dosis von 5 mg Pindolol eingenommen.

Die kumulative Ausscheidung von Pindolol im Urin stieg während der ersten 12 Stunden rasch an und nahm in den folgenden 12 Stunden nur wenig an Größe zu.

Nach 12 Stunden betrug die kumulative Gesamtausscheidung bei K. W. 2,05 mg = 41 %, während bei H. T. die Gesamtausscheidung mit 2,18 mg = 43,6 % etwas höher lag.

Die mittlere Pindololausscheidung während 24 Stunden betrug 2,568 mg = 51,4 %.

Die aus der Urinausscheidungsrate ermittelte Halbwertszeit der Urinkonzentration betrug 5,15 Stunden (graphische Bestimmung der biologischen Halbwertszeit nach R i t - s c h e l 1970), die aus dem Plasma berechnete Halbwertszeit betrug 4,8 Stunden (W a g n e r 1975).

1b) Wirkstoffbestimmungen im
 Urin nach intravenöser
Injektion

Siehe Tabelle 6 und Abbildung 5.

Im Rahmen einer klinisch-experimentellen Studie wurde bei vier Patienten 1 mg Pindolol intravenös verabreicht.

Die kumulative Urinausscheidung stieg in den ersten 3 Stunden rasch an, die prozentuale Ausscheidung lag zwischen 8,9 % und 26,5 %. Nach 13 Stunden erreichte die kumulative Urinausscheidung im Einzelfall den Maximalwert von 83,8 %, die übrigen Werte lagen zwischen 34,3 % und 42,5 %.

2a) Wirkstoffbestimmungen im
Urin bei Ambulanzpatienten

Siehe Tabelle 7 und Abbildung 6 und 7.

Vier Patienten erhielten über mehrere Wochen 3mal tgl. 5 mg Pindolol.

Patient X. K. zeigte dabei das relativ beste Ergebnis: Die Pindololausscheidungen im 24-Stunden-Urin lagen zwischen 3,13 mg und 4,97 mg, der Mittelwert betrug 3,76 mg ($SD \pm 0,72$), entsprechend einer Ausscheidung von 25,07 %.

Bei K. K. lag der niedrigste Wert bei 2,11 mg, der höchste Wert bei 6,52 mg, der Mittelwert betrug 4,69 mg ($SD \pm 1,77$), entsprechend einer Ausscheidung von 31,27 %.

Patient P. G. zeigte die größte Wirkstoffausscheidung: die Werte lagen im Bereich von 5,14 mg bis 8,95 mg, der Mittelwert betrug 7,41 mg ($SD \pm 1,46$), entsprechend einer

Ausscheidung von 49,4 %.

Bei dem Patienten S. M. traten die niedrigsten Ausscheidungsmengen auf, es lag der Verdacht auf eine unregelmäßige Medikation nahe. Der niedrigste Wert betrug 0,04 mg, der höchste Wert 1,91 mg, der Mittelwert betrug 0,68 mg ($SD \pm 0,78$), entsprechend einer Ausscheidung von 4,53 %.

2b) Wirkstoffbestimmungen im Urin bei Hypertonikern

Siehe Tabelle 8 und Abbildung 8.

Untersucht wurden sechs Hypertonie-Patienten, die Pindolol in zwei verschiedenen Dosierungen einnahmen.

Bei einer täglichen Dosierung von 3mal 5 mg Pindolol wies der Patient W. N. den höchsten Wert mit 6,98 mg entsprechend 46,53 % in 24 Stunden auf.

Etwas niedriger waren die Werte von A. B. und H. S. mit 4,26 mg bzw. 6,35 mg, entsprechend 28,4 % bzw. 42,33 %.

Dagegen lagen die Pindololausscheidungen der Patienten O. H. und H. W. im Sub-mg-Bereich: 0,21 mg bzw. 0,32 mg, entsprechend 1,4 % bzw. 2,13 %.

Bei einer Dosierung von 3mal täglich 10 mg erreichte A. B. mit 21,5 mg entsprechend 71,7 % den höchsten Wert.

Bei den Patienten H. W., R. K., H. S. lagen die Werte um fast ein Drittel niedriger: 14,2 mg (47,3 %) bzw. 14,37 mg (47,9 %) bzw. 12,82 mg (42,73 %), bei dem letztgenannten Wert betrug die tägliche Pindololeinnahme nur 25 mg.

Ebenfalls im Sub-mg-Bereich lag die Ausscheidung des Patienten O. H.: 0,014 mg entsprechend 0,047 %.

Am Ende der 3. Woche der vierwöchigen Nachbeobachtungsperiode konnten bei vier Patienten noch Pindololbestimmungen durchgeführt werden, die Werte lagen zwischen 0,028 mg und 0,034 mg im 24-Stunden-Urin.

Die mittlere Pindololausscheidung betrug dabei 0,03 mg ($SD \pm 0,003$).

IV. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde die quantitative Ausscheidung von Pindolol im Urin untersucht.

Wirkstoffbestimmungen im Urin dienen der objektiven Kontrolle über die vorschriftsmäßige Einnahme eines Pharmakons, besonders im Rahmen von offenen klinisch-experimentellen Studien, da der Untersucher nicht allein auf die subjektiven Angaben des Patienten bzw. Probanden angewiesen ist.

Dabei ist die Ausscheidung eines Pharmakons im Urin einfacher und genauer durchzuführen als die entsprechende Untersuchung des Plasmas, besonders dann, wenn Substanzen im mg-Bereich verabreicht werden (Dengler 1971).

Die Untersuchung eines 24-Stunden-Sammelurins gibt Aufschluß über die regelmäßige Medikamenteneinnahme eines Tages, während Plasmaspiegelbestimmungen lediglich eine Momentaufnahme darstellen.

Die Analytik der Pindololbestimmung aus dem Urin erwies sich am Anfang als sehr schwierig, doch gelang nach Änderung der Arbeitsgeräte (Verwendung von Jenaer Glasgeräten), Verbesserung des Reinigungsverfahrens (Vorreinigung in Haemosollösung, Einlegen der Glasgeräte in Schwefelsäure) und Verwendung von Reagentien in p. a. - Qualität das Aufstellen einer befriedigenden Pindolol-Eichgeraden.

Die mittlere Ausbeute verbesserte sich von 37,9 % auf 72,7 %.

Bei den zwei freiwilligen Probanden unter 1a) (K. W., H. T.) wurde die Pindolol-Halbwertszeit aus der Urinausscheidungsrate nach einmaliger oraler Gabe

von 5 mg Pindolol ermittelt und mit der Plasma-Halbwertszeit verglichen. Dabei konnte festgestellt werden, daß sowohl die Mittelwerte der Plasma- wie auch der Urin-Halbwertszeit mit 4,8 Std. bzw. 5,15 Std. annähernd gleich waren.

Gugler et al. (1974) veröffentlichten ebenfalls Halbwertszeiten von zwölf Probanden. Die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit gab Gugler mit 3,65 Std. an, während die Urin-Halbwertszeit nach oraler Gabe 5,41 Std. betrug.

Bei der intravenösen Verabreichung von Pindolol (Probanden der Gruppe 1b) in Form einer Stoßinjektion fiel eine relativ hohe Ausscheidungsquote in den ersten¹³ Std. auf. Dieses Verhalten ist darauf zurückzuführen, daß während der Anfangszeiten der Verteilungsvorgang noch nicht abgeschlossen ist und die Konzentration im Blut relativ zu hoch ist. Dabei kann auch unproportional viel Substanz im Urin ausgeschieden werden. Dies wiederum würde bedeuten, daß die kumulative Ausscheidung nach intravenöser Gabe relativ zu groß beurteilt und damit die Resorptionsquote im Sinne einer zu geringen Resorption verfälscht würde (Dengler 1971).

Bei Patienten aus der poliklinischen Ambulanz (Gruppe 2a) fiel bei Dauermedikation von 15 mg Pindolol täglich ein starkes Schwanken der 24-Stunden-Urinausscheidung auf, so daß der Verdacht auf unregelmäßige Einnahme des Pharmakons bzw. unsachgemäßes Sammeln des 24-Stunden-Urins nahe lag, zumal die kurz darauf bestimmten Plasmaspiegel mit den Urinwerten nicht in Übereinstimmung zu bringen waren.

Die Frage nach eventuell auftretenden Kumulationen kann anhand dieser Ergebnisse nicht beantwortet werden.

Gibberd et al. (1970) hat ähnliche Beobachtungen bei

der Pharmakoneinnahme bei ambulanten Patienten beobachtet. Bei Vergleich zweier unter Phenytoin-Therapie stehender Gruppen von Epileptikern, von denen eine Gruppe stationär, die andere ambulant behandelt wurde, wurden bei den stationär behandelten Patienten annähernd doppelt so hohe Phenytoin-Serumspiegel gefunden, obwohl bei beiden Gruppen dieselbe Dosierung vorgeschrieben war.

Ein ebenfalls unbefriedigendes Ergebnis erbrachten die Urinuntersuchungen der **H y p e r t o n i k e r** (Gruppe 2b), die Pindolol in zwei verschiedenen Dosierungen einnahmen.

Bei Verdoppelung der Dosis trat nur in einem Fall auch eine Verdoppelung der Urinausscheidung auf. In vier weiteren Fällen konnte nach anschließender dreiwöchiger Placebogabe (Nachbeobachtungsperiode) noch Pindolol in sicher nachweisbaren Mengen im Urin festgestellt werden. Gleichzeitig wurde bei diesen Patienten ein Überdauern der belastungsfrequenzsenkenden Wirkung von Pindolol beobachtet (W a g n e r 1975).

Dieser "C a r r y - o v e r" -Effekt wurde ebenfalls von N i g a m und M a l h o t r a (1973) nach oraler Pindololgabe und anschließender Placebogabe bei Patienten mit Angina pectoris beobachtet. Eine Woche nach Absetzen der Substanz nach vierwöchiger Pindololtherapie hielt die Wirkung unvermindert an, während Propranolol unter gleichen Bedingungen keinen Effekt mehr zeigte. Diese Autoren diskutierten eine starke Gewebsbindung von Pindolol. O l s s o n und V a r n a u s k a s (1973) fanden 24 Stunden nach einmaliger Gabe von 10 mg Pindolol noch komplette Beta-Blockade. Ein Überdauern der blutdrucksenkenden Wirkung von Pindolol bei labilen Hypertonikern in das therapiefreie Intervall beschrieben W a l t e r et al. (1971). C a r r n t h e r s et al. (1973) beobachteten bei Practolol ähnliches Verhalten:

obgleich die Plasmahalbwertszeit von Practolol 10-11 Std. beträgt, scheint die pharmakologische Halbwertszeit 40-50 Std. zu dauern. Die Ursache dürfte in einer Aufnahme des Pharmakons ins Gewebe mit anschließender langsamer Rückdiffusion ins Blut zu suchen sein.

Die Wirkstoffausscheidung eines Pharmakons im Urin ist von mehreren Faktoren abhängig, wie z. B. von der Resorption bei oraler Medikation. Die Resorption eines gelösten Arzneistoffes aus dem Magen-Darmkanal ist davon abhängig, in welchem Ausmaß und mit welcher Geschwindigkeit dieser die Lipoid-Eiweißschranke zum Plasma zu passieren vermag.

Die Resorption wird beeinflusst durch die Verweildauer des Pharmakons am Ort der Resorption, ferner durch pH-Wertänderungen des Magen- und des Darminhaltes infolge der Beeinflussung des Dissociationsgleichgewichtes (L i p p o l d 1974).

Die Resorptionsrate von Pindolol soll 92 % betragen (G u g l e r et al. 1974).

Wichtig für die Wirkstoffausscheidung im Urin ist die Bindung des Pharmakons an Serumproteine, insbesondere an Albumine. Mit Hilfe einer neuen radioimmunologischen Methode ließ sich jedoch zeigen, daß zumindest lipophile basische Pharmaka darüber hinaus an zahlreiche andere Proteinfractionen gebunden sein können. Hier wären in erster Linie Alpha-Lipoprotein, Beta-1-Glykoprotein und Alpha-2-Makroglobulin zu erwähnen (D e n g l e r 1971).

Die durchschnittliche Serumproteinbindung von Pindolol soll 57,2 % betragen (G u g l e r et al. 1974).

Der pH-Wert des Urins ist für die Pharmakonausscheidung ebenfalls von großer Bedeutung. So soll z. B. nach

K a y e (1973) die Urinausscheidung von Propranolol mit steigendem pH-Wert abnehmen, während bei Practolol durch pH-Veränderungen mit Ammoniumchlorid bzw. Natriumbicarbonat keine Einschränkung der Exkretion auftritt. Die buccale Resorption von Pindolol bzw. Practolol ist ebenfalls vom pH-Wert unabhängig (H i c k s 1972).

Nierenerkrankungen können die Pharmakonausscheidung beeinflussen, indem die Halbwertszeit im Plasma evtl. verlängert wird. Es sind mehrfach Untersuchungen über die Beeinflussung von Halbwertszeiten von verschiedenen Beta-Rezeptorenblockern bei Niereninsuffizienz gemacht worden.

O h n h a u s et al. (1974) berichteten, daß nach intravenöser Injektion von Pindolol bei Patienten mit Niereninsuffizienz keine Verlängerung der Halbwertszeit festgestellt wurde, jedoch eine vermehrte Metabolisierung.

V. TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Tabelle 5

Kumulative Pindololausscheidung im Urin von zwei Probanden nach oraler Gabe von 5 mg Pindolol

Proband	Dosis	Körpergewicht Körperober- fläche	Zeit nach Tabletten- einnahme (Std.)	Gesamtaus- scheidung kumulativ (mg)
K. W.	5 mg	63 kg 1,76 m ²	0,5	4,57
			1	100,5
			2	450,5
			3	679
			4	929
			6	1350
			8	1700
			12	2050
			24	2555
H. T.	5 mg	90 kg 2,10 m ²	0,5	4
			1	74
			2	446
			3	670
			4	930
			6	1415
			8	1830
			12	2180
			24	2580

Tabelle 6

Kumulative Pindololausscheidung im Urin nach intravenöser
Injektion von 1 mg Pindolol

Patient	Körpergewicht		Gesamtausscheidung			
	Körperober- fläche	nach 40 Min. (ug)	nach 3 Std. (ug)	nach 13 Std. (ug)	nach 13 Std. (%)	

J. N.	69 kg 1,85 m ²	92	- ⁺	398	39,8	
P. H.	81,5 kg 2,05 m ²	- ⁺	127,5	837,5	83,8	
W. D.	84 kg 1,94 m ²	28	89,5	342,5	34,3	
A. F.	73 kg 1,95 m ²	69,8	265,3	425,3	42,5	

⁺ Die Patienten J. N. und P. H. konnten nach 40 Minuten bzw.
3 Stunden keinen Urin abgeben.

Tabelle 7

Pindololausscheidung im 24-Stunden-Urin von Ambulanzpatienten

Die Dosierung betrug 3mal täglich 5 mg Pindolol

Patient	Körpergewicht Körperober- fläche	Dauer der Medikation	24-Stunden- Ausscheidung in mg
P. G.	81 kg	7	7,40
	1,98 m ²	14	8,95
		20	8,53
		28	6,27
		35	5,14
		42	8,17
K. K.	85 kg	7	2,11
	2,17 m ²	13	3,00
		21	5,75
		28	5,98
		37	4,80
		43	6,52
X. K.	48 kg	6	3,13
	1,50 m ²	14	4,97
		41	3,35
		55	3,78
		127	3,58
S. M.	91 kg	2	0,58
	2,00 m ²	9	0,04
		23	0,86
		40	-
		51	1,91

Tabelle 8

Pindololausscheidung im 24-Stunden-Urin von Hypertonikern

Die Therapieperiode I umfaßte eine 3-wöchige Medikation mit 3mal täglich 5 mg Pindolol, die Therapieperiode II 3-wöchige Medikation mit 3mal täglich 10 mg Pindolol

(Ausnahmen: in der Therapieperiode II:

W. N. 3mal täglich 5 mg

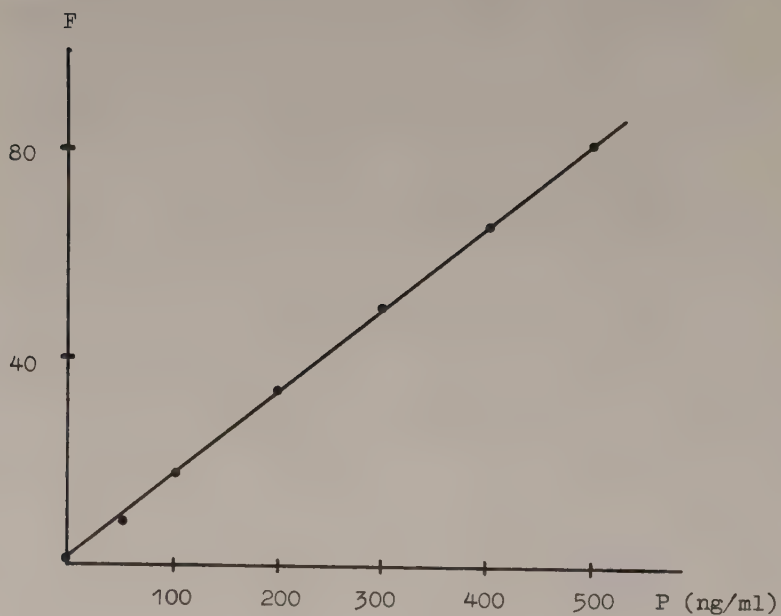
H. S. 2mal 10 mg und 1mal 5 mg täglich)

In der 4-wöchigen Nachbeobachtungsperiode wurde Placebo verabreicht.

Patient	Körpergewicht Körperober- fläche	Therapie- periode I Ausscheidung in ug	Therapie- periode II Ausscheidung in ug	Nachbe- obachtungs- periode Ausscheidung in ug
---------	--	---	--	--

W. N.	72,4 kg 1,86 m ²	6,98 6,32	-	-
A. B.	77 kg 1,91 m ²	4,26	21,5	0,028
O. H.	76 kg 1,91 m ²	0,21	0,014	-
H. W.	90 kg 2,11 m ²	0,32	14,2	0,03
H. S.	94 kg 2,1 m ²	6,35	12,82	0,029
R. K.	76 kg 1,93 m ²	-	14,37	0,034

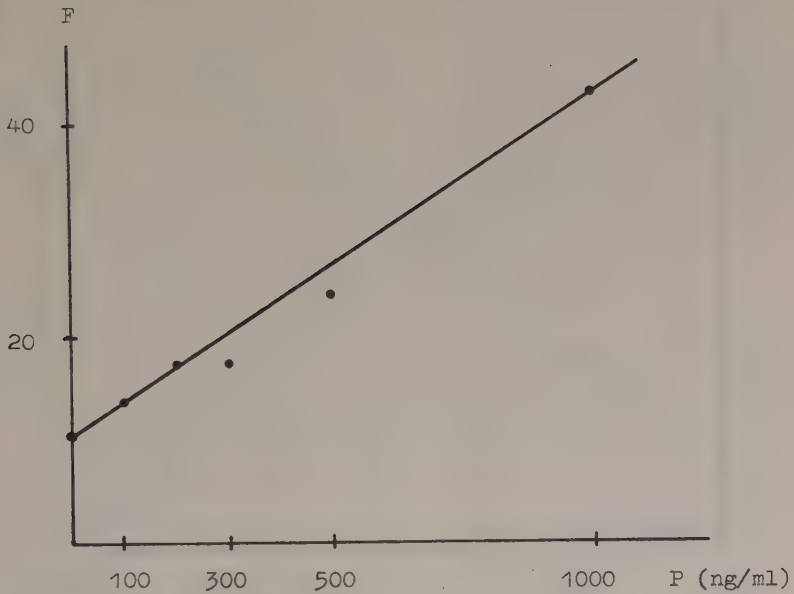
Abb. 1: Beziehungen zwischen Pindololstandardlösungen
und Fluorometer-Skalenteilen



F = Skalenteile des Fluorometers

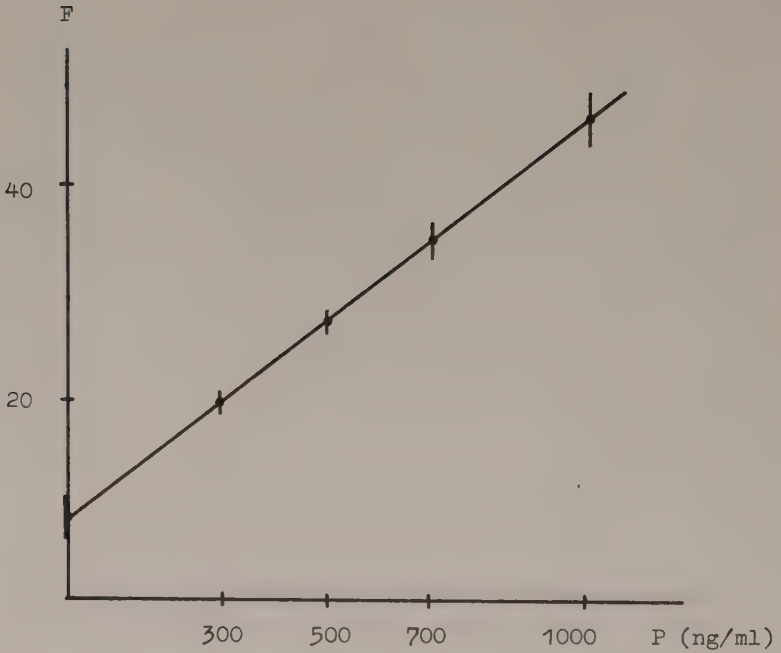
P = Pindololstandardlösungen

Abb. 2: Erster Versuch zur Erstellung einer Eichgeraden



F = Skalenteile des Fluorometers

P = Pindololstandardlösungen

Abb. 3: Eichgerade

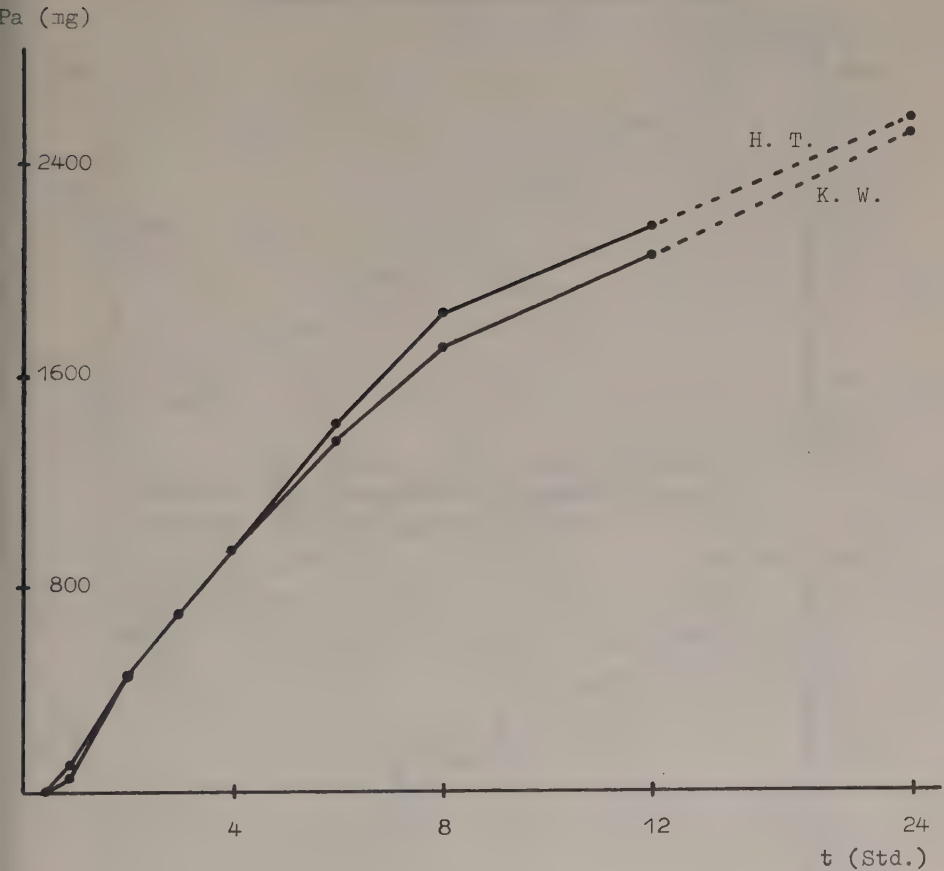
F = Skalenteile des Fluorometers

P = Pindololstandardlösungen

Die vertikalen Balken stellen die Standardabweichungen ($\pm$ SD) dar.

Abb. 4a: Kumulative Pindololausscheidung im Urin von
2 Probanden nach oraler Gabe von 5 mg Pindolol

Einzelwerte im linearen Raster



Pa = Pindololausscheidung

t = Zeit

Abb. 4 b: Pindololausscheidung im Urin von 2 Probanden
nach oraler Gabe von 5 mg Pindolol

Werte im semilogarithmischen Raster

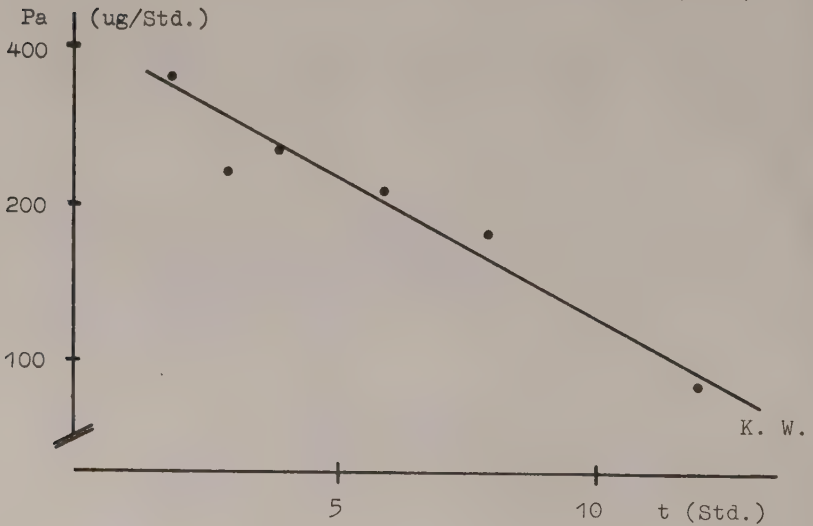
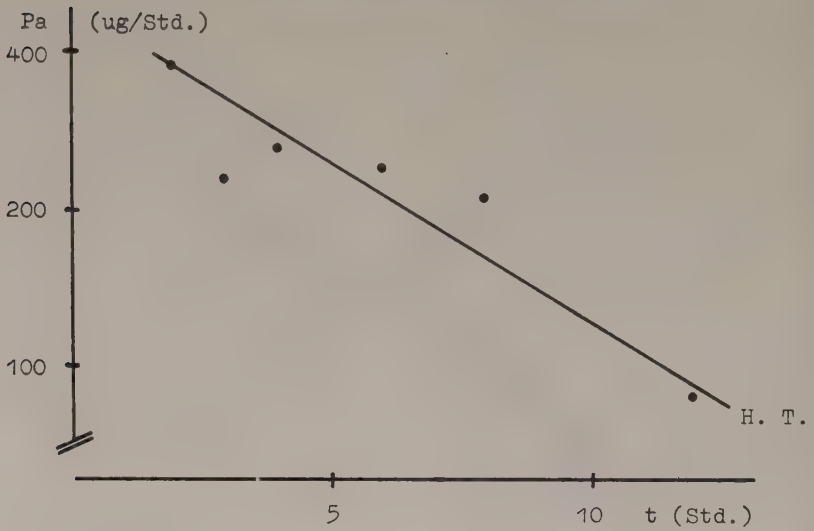


Abb. 5: Kumulative Pindololausscheidung im Urin
nach intravenöser Injektion von 1 mg Pindolol

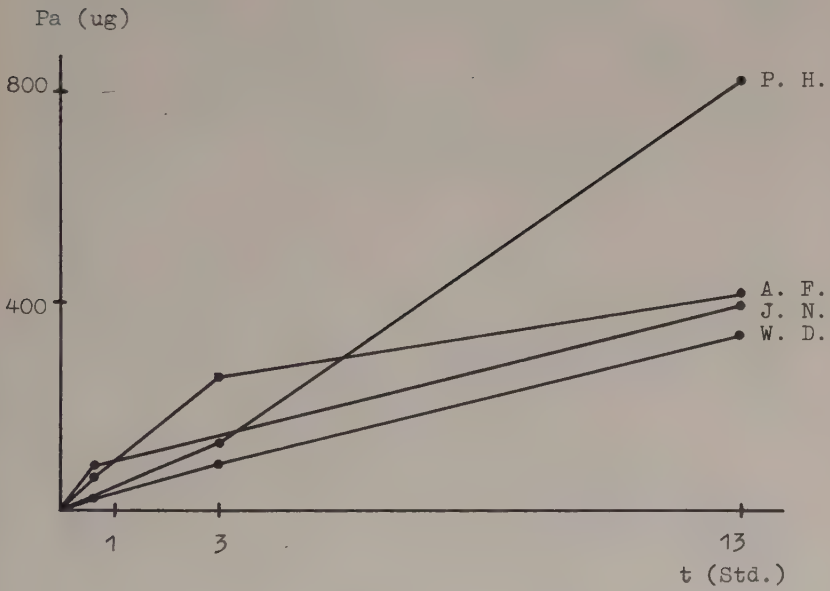
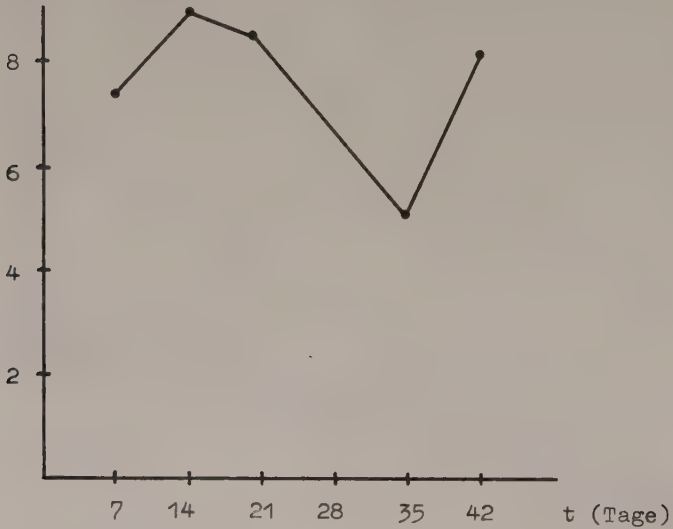


Abb. 6: Pindololausscheidung im 24-Stunden-Urin
bei Patienten aus der Ambulanz
Langzeittherapie mit täglich 15 mg Pindolol oral

Pa (mg/24-Std.)

P. G.



Pa (mg/24-Std.)

K. K.

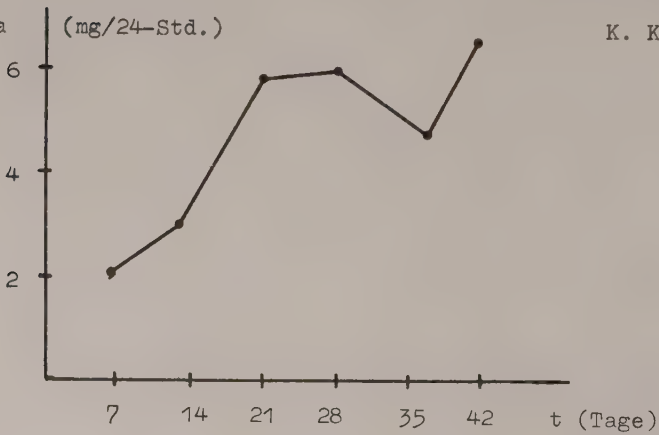


Abb. 7: Pindololausscheidung im 24-Stunden-Urin
bei Patienten aus der Ambulanz
Langzeittherapie mit täglich 15 mg Pindolol oral

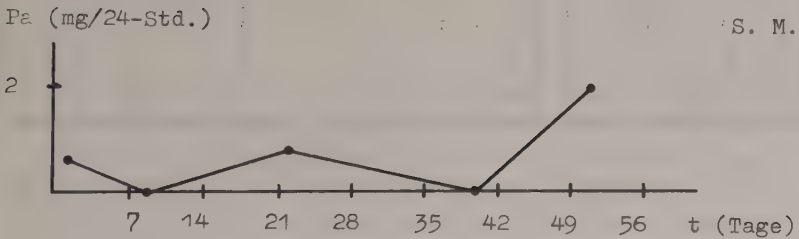
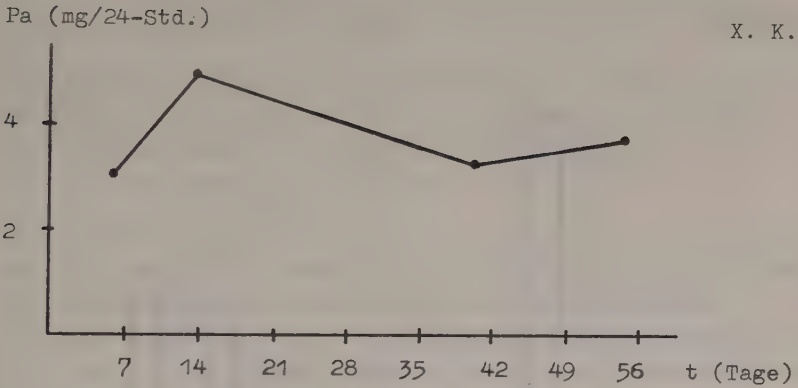
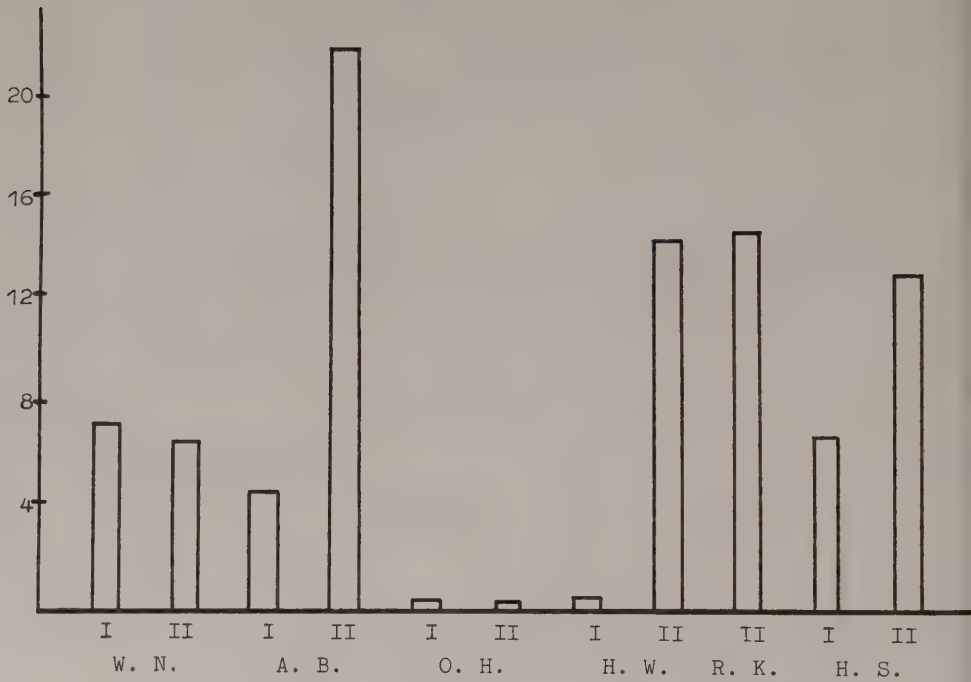


Abb. 8: Pindololausscheidung im 24-Stunden-Urin
 von Hypertonikern
 Dosierung siehe Text

Pa (mg/24-Std.)



I = erste Therapieperiode
 II = zweite Therapieperiode

VI. ZUSAMMENFASSUNG

An freiwilligen Versuchspersonen und an ambulanten Patienten mit und ohne Hypertonie wurde die renale Ausscheidung von Pindolol, einem Beta-Rezeptorenblocker mit geringer adrenerger Eigenwirkung und praktisch ohne unspezifische Membranwirkung, untersucht. Die Pindololausscheidung im Urin wurde fluorometrisch ermittelt.

Die renale Ausscheidung der Wirksubstanz wurde sowohl nach einmaliger (i. v. bzw. oraler) Verabreichung im akuten Versuch fraktioniert als auch unter Dauertherapie im 24-Stunden-Sammelurin bestimmt.

Von einer einmaligen oralen Dosis von 5 mg Pindolol wurden in 24 Stunden im Mittel 51,4 % Pindolol ausgeschieden. Die aus der Urinausscheidungsrate ermittelte Halbwertszeit (der Urinkonzentration) betrug 5,15 Stunden; an den selben Probanden wurde eine Plasma-Halbwertszeit von 4,8 Stunden gemessen.

Nach intravenöser Verabreichung von 1 mg Pindolol lag die kumulative Urinausscheidung über 13 Stunden zwischen 34,3 % und 42,5 %. In einem Fall wurde über 80 % renal eliminiert.

Bei mehrwöchiger Gabe von täglich 15 mg Pindolol streute die Pindololurinausscheidung inter- und intraindividuell erheblich. Bei einem weiteren Kollektiv von 6 Hypertonikern variierte die im Urin ausgeschiedene Pindololmenge in vergleichbarem Ausmaß. Bei Verdoppelung der Dosis nahm die tägliche Wirkstoffausscheidung nur in einem Fall auf das Doppelte zu.

Nach einer dreiwöchigen Placeboperiode, die sich an eine sechswöchige orale Pindololeinnahme von täglich 15 mg bzw. 30 mg anschloß, konnte eine signifikante Pindolol-

ausscheidung im 24-Stunden-Urin bei 4 von 6 Patienten beobachtet werden. Desgleichen war die Belastungsherzfrequenz zu diesem Zeitpunkt noch nicht wieder zur Ausgangslage zurückgekehrt.

Die Bestimmung der renalen Ausscheidung von Pindolol ermöglicht eine hervorragende Kontrolle der Wirkstoffaufnahme im Rahmen klinisch-therapeutischer Untersuchungen. Die Feststellung eines "Carry-over"-Effektes legt zusammen mit dem Persistieren der Wirkstoffausscheidung die Existenz eines tiefen Verteilungskompartimentes für Pindolol bei oraler Dauerbehandlung nahe.

VII. L I T E R A T U R

- Ahlquist, R. P. Amer. J. Physiol. 152, 586 (1948)
- Beyreder, J. und Brandstetter, G.
Wiener Medizinische Wochenschrift
123, 76 (1973)
- Bohr, D. F. Ann. N. Y. Acad. Sci. 139, 799
(1967)
- Bowen, E. J. Luminescence in Chemistry
D. van Nostrand Company, Ltd.
London (1968)
- Carrnthers, S. G., J. G. Kelly, D. G. McDevitt, R. G.
Shanks
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharma-
col. 279, R41 (1973)
- Dale, H. H. J. Physiol. (Lond.) 34, 163 (1906)
- Dengler, H. J. Arzneimittel Forsch. (Drug Res.)
21, 1484 (1971)
- Dengler, H. J. Arzneimittel Forsch. (Drug Res.)
22, 297 (1972)
- Eisenbrand, J. Fluorimetrie
Wissensch. Verlagsgesellschaft
Stuttgart (1966)
- Epstein, S. E., B. F. Robinson, R. L. Kahler, E. Braunwald
J. clin. Invest. 44, 1745 (1965)

- Förster, Th. Fluoreszenz organischer Verbindungen, Vandenhoeck u. Ruprecht, Göttingen (1951)
- Gibberd, F. B., J. F. Dunne, A. J. Handley, B. L. Hazleman
Brit. med. J. 1, 147 (1970)
- Gorlin, R. J. Amer. med. Ass. 182, 823 (1962)
- Gugler, R., W. Herold, H. J. Dengler
Europ. J. clin. Pharmacol. 7, 17 (1974)
- Hamer-Sowton, E. Brit. Heart J. 27, 892 (1965)
- Hamm, J., Hunekohl, E., Schmidt, A.
Klin. Wschr. 8, 457 (1970)
- Heck, K.-J., Haas, W. E. Lang
Medizinische Klinik 67, 291 (1972)
- Hicks, D. C., Arbab, A. G., Turner, P., Hills, M.
J. clin. Pharmacol. 12, 212 (1972)
- Kaye, C. M., D. G. Robinson, P. Turner
Brit. J. Pharmacol. 48, 155 (1973)
- Koch-Weser, J. New. Engl. J. Med. 287, 227 (1972)
- Lands, A. M., A. Arnold, J. P. McAuliff, F. P. Luduena,
T. G. Brown jun.
Nature (London) 214, 597 (1967)
- Langley, J. N. J. Physiol. (Lond.) 33, 374 (1905)

- Lichtlen, P., Albert, H.
 Kreislau fforschung 59, 193 (1970)
- Lippold, B. C.
 Dtsch. Apoth. Ztg. 114, 1 (1974)
- Lohmöller, G., H. Lydtin
 Fortschritte der Medizin 89, 864
 (1971)
- Lydtin, H.
 Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.
30, 96 (1970)
- Lydtin, H.
 Internist 13, 373 (1972)
- Lydtin H. - Dietze, G. Kreisl.-Bücherei, Bd. 23, 41 (1967)
- Lydtin, H., T. Kusus, W. Daniel, W. Schierl, M. Ackenheil,
 H. Kempfer, G. Lohmöller, M. Niklas,
 I. Walter
 Amer. Heart. J. 83, 589 (1972)
- McNeill, R. S.
 Lancet 1964 II, 1101
- Meesmann, W.
 Angriffspunkte der medikamentösen
 Therapie der Koronarinsuffizienz
 In: Die therapeutische Anwendung
 beta-sympathikolytischer Stoffe
 Schattauer Verlag, Stuttgart (1972)
- Meier, J., H. Lydtin, N. Zöllner
 DMW 91, 145 (1966)
- Nakano, J., F. Kusakari
 Nature (Lond.) 209, 923 (1966)

- Nigam, P. D., A. S. Malhotra
Brit. med. J. 1, 742 (1973)
- Ohnhaus, E. E., E. Nuesch, J. Meier, F. Kalberer
Europ. J. clin. Pharmacol. 7, 25
(1974)
- Olsson, S. B., E. Varnauskas
Europ. J. clin. Pharmacol. 5,
214 (1973)
- Pacha, E. L.
Sep. Experientia 25, 803 (1969)
- Ritschel, W. A.
Dtsch. Apoth. Ztg. 49, 1909 (1970)
- Saameli, K.
Die pharmakologische Charakterisierung
beta-sympathikolytischer Substanzen
In: Die therapeutische Anwendung beta-
sympathikolytischer Stoffe
Schattauer Verlag, Stuttgart (1972)
- Wagner, K.
Diss. München 1975
- Walter, I., T. Kusus, H. Lydtin
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 77,
940 (1971)

Herrn Professor Dr. H. LYDTIN möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit sowie für seinen fachlichen Rat und die vielfältigen Anregungen bei der Durchführung dieser Arbeit herzlich danken.

Desgleichen gilt mein Dank den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Lydtin, insbesondere Herrn Dr. med. K. Wagner für kollegiale Zusammenarbeit und wertvolle Rat-schläge.

L e b e n s l a u f

Am 17. 5. 1943 wurde ich, Luise Hahn, als Tochter des Oberstudienrates Erich Hahn und seiner Ehefrau Carla, geb. Zink in Rockenhausen/Pfalz geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule trat ich in das neu-sprachliche und naturwissenschaftliche Gymnasium in Simmern über, wo ich am 2. 3. 1962 die Reifeprüfung bestand.

Vom 1. April 1962 bis 31. März 1964 war ich als Apothekerpraktikantin tätig. Im Frühjahr 1964 bestand ich das pharmazeutische Vorexamen mit der Note sehr gut. Vom Sommersemester 1964 bis einschließlich Wintersemester 1967 studierte ich am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München Pharmazie. Im Mai 1967 bestand ich das pharmazeutische Staatsexamen mit der Note gut.

Im August 1968 erhielt ich die Approbation als Apotheker.

Im Sommersemester 1969 begann ich das Medizinstudium an der Universität München, das Vorphysikum legte ich im September 1969 ab, das Physikum im Oktober 1970. Im Dezember 1973 konnte ich das Medizinstudium mit dem Staatsexamen (Note sehr gut) in München abschließen.

Seit April 1974 bin ich als Medizinalassistentin am Kreiskrankenhaus Kösching tätig.

